

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

多発性筋炎・皮膚筋炎に関する調査研究

分担研究者：藤本 学<sup>1</sup>、神田 隆<sup>2</sup>、川口鎮司<sup>3</sup>、神人正寿<sup>4</sup>、小林一郎<sup>5</sup>  
中嶋 蘭<sup>6</sup>、太田 晶子<sup>7</sup>

研究協力者：上阪 等

- <sup>1</sup>筑波大学医学医療系 皮膚科  
<sup>2</sup>山口大学大学院医学系研究科 神経内科学  
<sup>3</sup>東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター  
<sup>4</sup>和歌山県立医科大学医学部 皮膚科  
<sup>5</sup>北海道大学大学院医学研究院 小児科学分野  
<sup>6</sup>京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学  
<sup>7</sup>埼玉医科大学医学部 社会医学

研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、指定難病の一つである多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）に関して、当班研究者も参画した国際筋炎分類基準策定プロジェクト（IMCCP）による新分類基準の完成、並びに我が国の成人と小児コホートによる検証、現行の厚生労働省の小児と成人例に対する診断基準の統一、臨床個人調査票の見直し、我が国の治療ガイドラインの国際化、同ガイドラインの診療ガイドラインへの拡充を目指した改訂、患者会と協調した疾患や難病診療体制に関する啓蒙活動を行うことを目的とした。

新たな IMCCP 国際分類基準は、米国リウマチ学会（ACR）ならびに欧州リウマチ学会（EULAR）の承認を得て、封入体筋炎を含めた炎症性筋疾患に関する ACR/EULAR 認証分類基準として国際誌に発表された。我が国の PM/DM 患者に関しては、既に国際基準に合わせてデータ収集を終えて、我が国の PM/DM 分類基準として妥当性を検証する方法を整えた。国際基準は、小児と成人共通である一方で、現行の厚生労働省基準は両者が乖離している。そこで、暫定的に統一診断基準を作成した。さらに、効果的な臨床情報収集のために現行の臨床個人調査票の改訂案を作成した。既に発表した治療ガイドラインは、国際的発信を目指して、国際会議（IMACS 会議）にて発表するとともに英文化して国際誌に投稿した。併せて、その改訂に向けた作業を開始し、GRADE 法に準拠して Clinical Questions の設定を行った。患者会であるペンタスの会とは合同で医療講演会を開催し、多くの参加者と好評を得た。

## A. 研究目的

指定難病である自己免疫疾患のひとつ多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM) の診療の標準化、医療の質の向上・患者の QOL の改善を目指すために、

- 1) 国際筋炎分類基準策定プロジェクト (IMCCP) による新分類基準の完成、並びに我が国の成人と小児コホートによる検証：将来的に我が国でも国際的に確立した IMCCP 基準を難病認定基準に使用することの是非を検討する。
  - 2) 現行の厚生労働省の小児と成人例に対する診断基準の統一：IMCCP 分類基準と異なり小児と成人例で分離している我が国の診断基準に関して小児・成人での統一を図る。
  - 3) 臨床個人調査票改訂案作成：必ずしも必要ではない情報収集項目がある可能性があるため、後に予定するレジストリ策定を視野に入れながら改訂案を作成する。
  - 4) 我が国の治療ガイドラインの国際化、同ガイドラインの診療ガイドラインへの拡充を目指した改訂：膠原病・リウマチ内科医、神経内科医、皮膚科医が学会レベルで合意した PM/DM 治療ガイドラインは世界に類を見ないため、これを国際発信するとともに、分類基準を含めた新しい診療ガイドラインへの改訂を目指した作業を開始する。
  - 5) 患者会と協調した疾患や難病診療体制に関する啓蒙活動：患者会であるペンタスの会の創立 10 周年を記念し、合同で医療講演会を行う。
- を目的とした。

## B. 研究方法

### 1) IMCCP 新国際分類基準の完成と我が国の成人と小児コホートによる検証

IMCCP に参加する研究代表者などが策定していた国際分類基準を米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) の国際誌に投稿し、必要な改訂を行った後、それぞれの承認を得る。我が国のコホートは、成人例と小児例共に収集済みであるが、その臨床情報や検査情報を IMCCP 分類基準最終版に合致する様に選択する。なお、IMCCP 基準は封入体筋炎を含めた分類基準であることを考慮し、収集された情報で両者を比較する検証法を考案する。

### 2) 現行の厚生労働省の小児と成人例に対する診断基準の統一

現在の小児 DM/PM 診断基準は、成人の診断基準を元に臨床実態に合わせて、情報収集の不可能な項目を代用方法で入れ替えたものであった。しかし、筋

炎特異的自己抗体については、成人基準よりも多くの抗体が挙げられていた。この点に考慮して、分科会内で Nominal Group Technique を用いて暫定的な統一基準を策定する。

### 3) 臨床個人調査票改訂案作成

現状の臨床個人調査票と昨年度までの臨床個人調査票を比較検討し、また他の自己免疫疾患難病の同票との整合性を考慮しつつ、改訂案を策定する。

### 4) 我が国の治療ガイドラインの国際化、同ガイドラインの診療ガイドラインへの拡充を目指した改訂

既発表の治療ガイドラインに関して、IMACS 年次会議で発表する他、英文化して日本リウマチ学会、日本神経学会、日本皮膚科学会の 3 学会の国際誌に同時掲載を目指して投稿し、必要な改訂も行う。

### 5) 患者会と協調した疾患や難病診療体制に関する啓蒙活動

ペンタスの会事務局と連携し、分科会開催日の午後医療講演会を企画する。講演会後はアンケートを行って、効果を確認しつつ次回以降に備えることとする。

## C. 研究結果

### 1) IMCCP 新国際分類基準の完成と我が国の成人と小児コホートによる検証

IMCC 国際分類基準を米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会に提出し、その承認を得て EULAR/ACR 分類基準として両学会国際誌に発表された (論文発表 1-3)。

我が国のコホートは、成人例と小児例共に PM/DM 患者のみであるため、IMCCP 基準の分類樹を用いて正しく PM ないし DM と診断されるか否かを基準として感度と特異度とを計算することとした。IMCCP 基準では封入体筋炎は特発性炎症性筋疾患に含まれるが、本研究では対照群に含むこととした。今後、封入体筋炎の診断に関しては、同疾患を扱う政策研究班との相互理解が必要になると考えられる。

### 2) 現行の厚生労働省の小児と成人例に対する診断基準の統一

小児では所見が得られにくい項目に関し、その代用法を検討し、また筋炎特異的自己抗体の診断上の価値を検討した結果、表 1 に掲げる統合診断基準を策定した。

### 3) 臨床個人調査票改訂案作成

情報収集の合理性を考慮して改訂案 (掲載略) を作成し、難病対策課に提出した。来年度の改訂は見送られたために引き続き検討する必要がある。

### 4) 我が国の治療ガイドラインの国際化、同ガイドラインの診療ガイドラインへの拡充を目指した改訂

既発表の治療ガイドラインに関して、IMACS 年次会議で発表した。世界初のリウマチ学会、神経学会、皮膚科学会の治療コンセンサスであることを重視し、3学会の英文国際誌に同時掲載を目指して投稿し受理された（論文発表4）。今後、国際的にも異分野医師の治療法を統一する気運が高まることが期待できる。

さらに、その改訂に向けた作業を開始し、GRADE法に準拠してClinical Questionsの設定を行った。今回は、小児も成人も統合したガイドラインをなる予定である。

#### 5)患者会と協調した疾患や難病診療体制に関する啓蒙活動

ペンタスの会事務局と連携し、2017年9月25日に医療講演会を開催した。PM/DMの診療の実際とともに指定難病の仕組みについての説明がなされた。110名の参加者があり、アンケート回収ができた82人中9割以上が満足するものであった。

#### 表1 統合診断基準

##### 1. 診断基準項目

##### (1)皮膚症状

(a)ヘリオトロープ疹：両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑

(b)ゴットロン丘疹：手指関節背面の丘疹<sup>\*1</sup>

(c)ゴットロン徴候：手指関節背面および四肢関節背面の紅斑<sup>\*1</sup>

(2)上肢又は下肢の近位筋の筋力低下<sup>\*2</sup>

(3)筋肉の自発痛又は把握痛

(4)血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇

(5)筋炎を示す筋電図変化<sup>\*3</sup>

(6)骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7)全身性炎症所見（発熱、CRP上昇、又は赤沈亢進）

(8)筋炎特異的自己抗体陽性<sup>\*4</sup>

(9)筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

##### 2. 診断のカテゴリー

a. 16歳以上で発症し、(1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に(2)~(9)の項目

中4項目以上を満たすものは皮膚筋炎とする

b. 16歳以上で発症し(2)~(9)の項目中4項目以上を満たすものは多発性筋炎とする

c. 16才未満で発症し、(1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上と(2)筋症状を満たし、かつ経過中に(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすものは若年性皮膚筋炎とする。

d. 16才未満で発症し、皮膚症状を欠き、(2)筋症状を満たし、(4)、(5)、(8)、(9)の項目中2項目以上を満たすものは若年性多発性筋炎とする

e. (1)の皮膚症状が存在し皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致する<sup>\*5</sup>ものの、(2)-(5)および(9)のいずれも満たさないものは(若年性)無筋症性皮膚筋炎とする<sup>\*6</sup>。

#### 3. 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎、好酸球性筋炎などの非感染性筋炎、薬剤性ミオパチー、内分泌異常・先天代謝異常に伴うミオパチー、電解質異常に伴う筋症状、中枢性ないし末梢神経障害に伴う筋力低下、筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患、湿疹・皮膚炎群を含むその他の皮膚疾患

#### 参考条項

以下の症状や合併症をもつ患者においては基礎疾患として(若年性)皮膚筋炎を考慮する必要がある。

1. 皮膚所見：爪周囲紅斑、Mechanic's hands、前頸部~上胸部紅斑（V-sign）、肩~上背部紅斑（ショール徴候）、皮膚潰瘍、レイノー症状
2. 呼吸器：間質性肺炎（進行例では乾性咳嗽・労作時呼吸困難）、呼吸筋力低下、鼻声
3. 消化器：嚥下困難、消化管潰瘍・出血
4. 心電図異常（ブロック、期外収縮、ST-T変化など）・心筋障害・心膜炎。

5. 発熱、全身倦怠、体重減少、易疲労感などの非特異的症狀がしばしば見られ、まれに全身性浮腫を呈することがある。
6. 爪床部の毛細血管消失・拡張・ループ形成は特異性はないがしばしば認められる。
7. 石灰化（皮膚・皮下組織、筋・筋膜、骨・関節部）

### 註 釈

\*1 潰瘍性病変や二次感染を伴う場合は皮疹が修飾されるため注意を要する。

\*2 筋力低下はそれまで可能であった運動（階段昇降、鉄棒など）が出来なくなった、つまずきやすいなどの軽度のものから座位からの起立不能、寝返り不能などの高度のものまでである。

\*3 小児で筋電図の施行が難しい場合は、認定項目上はMRIでの筋炎を示す所見(T2強調/脂肪抑制画像で高信号, T1強調画像で正常信号)で代用できるものとする。

\*4\*\*の抗体は現在の抗ARS抗体検査には含まれていない(表)。他の筋炎特異的自己抗体として、最近抗SAE抗体および抗HMGCRC抗体も知られるようになってきている。

表. 報告されている筋炎特異的自己抗体		
筋炎特異的自 己抗体	標的抗原	関連する臨床像
抗 Jo-1 抗体	Histidyl tRNA 合成酵素	PM > DM、成人 > 小児
抗 PL-7 抗 体	Threonyl tRN A 合成酵素	手指硬化 (SSc と の重複)、軽症筋 炎
抗 PL-12 抗 体	Alanyl tRNA 合成酵素	間質性肺炎 > 筋 炎
抗 OJ 抗体* *	Isoleucyl tRN A 合成酵素	
抗 EJ 抗体	Glycyl tRNA 合 成酵素	DM > PM、間質 性肺炎
抗 KS 抗体	Asparaginyl tR NA 合成酵素	間質性肺炎 > 筋 炎
抗 Zo 抗体* *	Phenylalanyl tR NA 合成酵素	
抗 Ha 抗体* *	Tyrosyl tRNA 合成酵素	
抗 SRP 抗体	Signal recogniti on particle (SR P)	重症・治療抵抗 性・再燃性筋炎、 壊死性筋炎
抗 MDA5 抗体	Melanoma-diffe rentiation asso ciated gene 5 (MDA5)	急速進行性間質性 肺炎、CADM (小 児では CADM とは 限らない)
抗 Mi-2 抗体	240/218 kDa h elicase family protein	DM、シヨール徴候

表. 報告されている筋炎特異的自己抗体		
筋炎特異的自 己抗体	標的抗原	関連する臨床像
抗アミノアシ ル tRNA 合成 酵素(ARS)抗 体		抗 ARS 抗体症候群 (筋炎、間質性肺 炎、Raynaud 症 状、発熱、機械工 の手)

**表. 報告されている筋炎特異的自己抗体**

筋炎特異的自 己抗体	標的抗原	関連する臨床像
抗 NPX2 抗体	nuclear matrix protein 2 (NBP2)	石灰化
抗 TIF1 抗体	Transcription al intermedia ry factor 1 (TIF1)	DM、悪性腫瘍合併 DM

\*5 角質増加、表皮の萎縮（手指の場合は肥厚）、基底角化細胞の空胞化、表皮基底層の液状変性、表皮異常角化細胞、メラニン沈着、組織学的色素失調、リンパ球を主体とした血管周囲性あるいは帯状の炎症細胞浸潤、真皮の浮腫増加、ムチン沈着、脂肪織炎あるいは脂肪変性、石灰沈着などが見られるが、皮膚病理所見のみでは(若年性)皮膚筋炎と SLE の鑑別は困難なことが多いため、単独では皮膚所見として採用しない。

\*6 (1)の皮膚症状が存在し皮膚病学的所見が皮膚筋炎に合致するものの、(2)又は(3)を満たさないものは(若年性)臨床的無筋症性皮膚筋炎と包括し、特に客観的筋炎所見(4)、(5)、(9)のいずれも満たさないものは(若年性)無筋症性皮膚筋炎とする。(若年性)臨床的無筋症性皮膚筋炎で(4)、(5)、(9)のいずれかを満たすものは(若年性)低筋症性皮膚筋炎として(若年性)皮膚筋炎に含める。

#### D. 結論、E. 考察

PM/DM 国際筋炎分類基準を策定し、ACR ならびに EULAR の承認を得た。今後、我が国の診断基準にインパクトを与える結果である。小児と成人難病の統合を目指して、まずは現行の難病診断基準の統合を行った。国際基準の使用が我が国で正当化される前の段階では唯一の統合基準である。将来のレジストリ策定を視野に入れた臨床個人調査票の改訂案も作成しえた。今後、これらが難病診療

で実際に使われることを望んでいる。

世界に先行して膠原病・リウマチ内科医、神経内科医、皮膚科医が合意した治療ガイドラインは、国際化され、IMACS 会議では大きな反響を得た。今回行ったガイドライン改訂を通じて、世界をさらに牽引することを目指す。

ペントスの会との合同医療講演会は好評を得た。今後も共調を予定すべきであると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Dankó K, Dimachkie MM, Feldman BM, Torre IG, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. Ann Rheum Dis 76(12):1955-1964, 2017
2. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Dankó K, Dimachkie MM, Feldman BM, Garcia-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol 69(12):2271-2282, 2017.
3. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Danko K, Dimachkie MM, Feldman BM, García-De La Torre I, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinka M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Wook Song Y, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG, Lundberg IE; International Myositis Classification Criteria Project consortium, the Euromyositis register and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland) . EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups: A

Methodology Report RMD Open 2017 Nov 14;3(2):e000507.  
doi: 10.1136/rmdopen-2017-000507.

4. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, Kawaguchi Y, Jinnin M, Muro Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Ohta A, Sumida T. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists, and dermatologists. Mod Rheumatol (in press)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特記事項なし

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

シェーグレン症候群に関する調査研究

分担研究者：住田 孝之<sup>1</sup>、川上 純<sup>2</sup>、正木 康史<sup>3</sup>、中村 誠司<sup>4</sup>、坪田 一男<sup>5</sup>、高村 悦子<sup>6</sup>、  
富板 美奈子<sup>7</sup>、竹内 勤<sup>8</sup>、田中 良哉<sup>9</sup>、太田 晶子<sup>10</sup>

研究協力者：三森 経世<sup>11</sup>、佐野 統<sup>12</sup>、西山 進<sup>13</sup>、川野 充弘<sup>14</sup>、坪井 洋人<sup>1</sup>、斎藤 一郎<sup>15</sup>

- <sup>1</sup>筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）  
<sup>2</sup>長崎大学医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻 先進予防医学講座  
<sup>3</sup>金沢医科大学医学部 血液免疫内科学  
<sup>4</sup>九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野  
<sup>5</sup>慶應義塾大学医学部 眼科学教室  
<sup>6</sup>東京女子医科大学医学部医学科 眼科学  
<sup>7</sup>千葉こども病院 アレルギー・膠原病科  
<sup>8</sup>慶應義塾大学医学部 リウマチ内科  
<sup>9</sup>産業医科大学医学部第 1 内科学講座  
<sup>10</sup>埼玉医科大学医学部 社会医学  
<sup>11</sup>京都大学大学院医学研究科 内科学講座臨床免疫学  
<sup>12</sup>兵庫医科大学 内科学講座リウマチ・膠原病科  
<sup>13</sup>倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター  
<sup>14</sup>金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科  
<sup>15</sup>鶴見大学歯学部病理学講座

## 研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、指定難病の一つであるシェーグレン症候群（SS）に焦点を当て、疫学調査、予防因子・予後予測因子の解析、診断基準の検証・改訂、重症度分類の検証・改訂、診療ガイドライン 2017 年版の検証などを目的とした。本研究成果により、効率的で安全性の高いスタンダード医療が確立でき、普及することにより患者の予後、QOL の改善、医療費の節約化につながると期待される。

本年度の研究課題として具体的には以下の項目を進めた。1) 国際診断（分類）基準の検定の準備、2) 1) の結果に基づく国内診断基準の改訂準備、3) 重症度分類の検証・改訂の準備、4) 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の準備、5) 臨床調査個人票の誤記の指摘、6) 疫学調査と臨床調査個人票との比較、7) 公開講座の準備、8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備、9) 難病プラットフォーム作成の準備、などを行った。

## A. 研究目的

自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者のQOLの改善を目指すために、1)疫学調査及び個人調査票に基づく統計学的病態解析による予防因子・予後予測因子の提唱、2)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、3)重症度分類の確立、4)臨床現場で活用できる診療ガイドラインの作成、5)臨床調査個人票の検証、6)疫学調査結果と本指定難病制度による認定患者数の比較検証、7)本疾患の啓発のために公開講座を企画、8)小児慢性特定疾患としての小児SSと成人SSとのtransitionの問題を解決する、9)難病プラットフォーム作成に向けた議論、などを目的とした。

本研究は、自己免疫疾患の医療の向上、患者のQOLの改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。本研究では、SSを対象疾患とし、各分野の専門家から研究体制を構築し、効率のよい建設的な研究班を組織、運営した。

過去の実績として、SSに関する一次、二次疫学調査を2010-2011年にすでに終了し、そのデータに基づく予防・予後予測因子を提唱してきた。

2015年1月からSSが指定難病に指定された時点では、1)感度及び特異度が最も優れていた旧厚生省診断基準(1999年)を公式の基準と制定し、2)重症度分類としてESSDAIを提唱した。この診断基準と重症度分類に基づいた臨床調査個人票(新規、更新)案を提唱し、厚労省の指定難病の評価基準として活用されている。ただし、2017年度からフォーマットが改定され、その過程の中で、幾つかの誤記が生じているため、誤記の改訂が必須となっている。

また、旧厚労省改訂基準(1999年)、改訂アメリカ・ヨーロッパ基準(2002年)、アメリカリウマチ基準(2012年)に加えて、2016年にACR-EULAR基準(2016年)が発表された。4つの基準に関して、日本のSS患者を用いた検証をした結果、日本のSS患者においては、特異度は旧厚労省改定基準において最も高く(90.9%)、感度はACR-EULAR基準が最も優れていること(95.4%)が判明している。

2014~2017年にかけて、Minds2014に準拠した診療ガイドライン2017年版を作成し、厚労省HPで公表した。

このように、本班の独創的な点は、サイエンスと臨床データに基づき、診療ガイドラインを作成し、SS医療の標準化を目指していることである。

## B. 研究方法

### 1)国際診断(分類)基準の検定の準備:

ACR-EULAR基準(2016年)と日本基準(1999年)

に関しては、日本人SS患者においては、前者において感度が最も高く、後者において特異度が最も高い事を明らかにしてきた(添付表1~3)<sup>1)</sup>。しかし、二つの基準において、細かな判定基準が異なる点が問題であり、今後、本班において、前向き研究による検証を行うこととした。対象者は、SS分科会の構成メンバーが所属する13施設から、SS患者約250名、non-SS患者約250名を抽出する。ACR-EULAR基準と日本基準の検査の相違点は、2点である(添付表4)。

一点目は唾液分泌量がACR-EULAR基準では無刺激唾液量(0.1ml/分以下)を使用しているのに対して、日本基準ではガムテスト(10ml/10分以下)あるいはサクソテスト(2g/2分以下)と刺激唾液量を測定している点である。そこで、前向き研究では、無刺激唾液量と刺激唾液量の両者を測定することとした。

二点目の違いは、角結膜の傷を数値化したvan Bijsterveld scoreの陽性とする基準点数である。ACR-EULAR基準では、4点以上を陽性しているが、日本基準では3点以上を陽性としてやや甘い基準となっている。そこで、前向き研究では陽性陰性の判定記載だけでなく、実際の点数を記載することにより比較検討することとした。

### 2)1)の結果に基づく国内診断基準の改訂準備:

1)の結果に基づき国内の診断基準の改訂も視野に入れる。

### 3)重症度分類の検証・改訂の準備:

現在の重症度分類は、ESSDAIを応用している。ESSDAIは一次性SSを対象とした活動性評価指標であるため、二次性SSを対象とした重症度分類の必要性を検討する。

### 4)診療ガイドライン2017年版の検証・改訂の準備:

2017年度版(添付表5)<sup>2)</sup>を作成したばかりであるので、今後のエビデンス(RCTやメタアナライシスなど)をふまえて検討する。

### 5)臨床調査個人票の誤記の指摘:

2017年に臨床個人票はフォーマットが統一され改訂されたが、その際に、誤記が多く認められた。改訂版(添付表6、7)を作成し2017年夏に厚労省に提出済みであるが、継続して改訂依頼に努める。

### 6)疫学調査と臨床調査個人票との比較:

本研究班で2011年に施行した「2010年のシェーグレン症候群患者の全国疫学一次調査、二次調査」結果と、指定難病認定後の重症シェーグレン症候群患者数を比較検討する。



#### 7) 公開講座の準備 :

本症の理解と指定難病認定に関して、市民講座を開催して患者、医師、コメメデイカルなどに啓発、周知する。

#### 8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備 :

小児慢性特定疾患の小児 SS の人数の把握、診断基準、重症度分類などを成人 SS と比較検討し、transition に向けて現実的な対策を提案する。

#### 9) 難病プラットフォーム作成の準備 :

SS 患者のデータベース作成を目的とするが、全難病における基本的戦略の作成が優先されよう。

### C. 研究結果

#### 1) 国際診断 (分類) 基準の検定の準備 :

現在進行中。

#### 2) 1) の結果に基づく国内診断基準の改訂準備 :

1) の結果に基づくので、2019 年ごろを予定。

#### 3) 重症度分類の検証・改訂の準備 :

議論を進めている。

#### 4) 診療ガイドライン 2017 年版の検証・改訂の準備 :

現在、診療ガイドライン 2017 年版の英語版を作成し投稿中である<sup>3)</sup>。また、ヨーロッパで作成中の SS に関する recommendation が発表された際には、本診療ガイドラインとの比較検討を予定する。

#### 5) 臨床調査個人票の誤記の指摘 :

すでに 2017 年夏に厚労省へ報告済みであるが、改訂はされていない。

#### 6) 疫学調査と臨床調査個人票との比較 :

2010 年の全国一次疫学調査では、66,317 人であった。一方、重症 SS 患者数は 2016 年度末時点で 11,201 人である。両者のギャップの原因は、幾つか考えられる。1) SS 患者のうち重症患者 (ESSDAI 5 点以上) の割合が約 50% と推定されること、2) 診断には侵襲性のある検査や他科での検査が必要なため確定診断に至っていないこと、3) SS が周知されていないこと、などであろう。

#### 7) 公開講座の準備 :

SS 及び指定難病の啓発のための公開講座は、日本 SS 学会の開催時に企画をしている。具体的には、2018 年 9 月 (小倉) 予定している。また、日本 SS 友の会との連携、共同開催も企画したい。

#### 8) 小児慢性特定疾患としての小児 SS との transition に関する検討の準備 :

小児 SS の実態把握と共に、すでに厚労省や日本小児リウマチ学会で承認されている小児 SS の診断基準、重症度分類と成人 SS との比較検討をスター

トし、対策を検討していきたい。

#### 9) 難病プラットフォーム作成の準備 :

難病全体の方針を待つこととする。

### D. 結論、E. 考察

#### 1) 診療ガイドライン 2017 年版の作成

エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成し厚労省 HP 上で公表した。スタンダード医療の啓発のために日本語版も出版した。現在、世界に本メッセージを発信するために英語版の論文を投稿中である。

#### 2) ACR-EULAR 分類基準の検証

感度は ACR-EULAR 基準 (2016 年) が最も高く、特異度は旧厚労省改訂基準 (1999 年) が最も高い事を明らかにした。本研究成果は *Ann Rheum Dis* 誌上 (2017) で発表し、世界で高く評価されている。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 論文発表

1. Tsuboi, H., Hagiwara, S., Asashima, H., Takahashi, H., Hirota, T., Umihara, H., Kawakami, A., Nakamura, H., Sano, H., Tsubota, K., Ogawa, Y., Takamura, E., Saito, I., Inoue, H., Nakamura, S., Moriyama, M., Takeuchi, T., Tanaka, Y., Hirata, S., Mimori, T., Matsumoto, I., and Sumida, T. Comparison of the performance of new ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with former sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis*. 76:1980-1985, 2017.

2. シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版、住田孝之編集、診断と治療社、2017 年

3. Sumida, T., Azuma, N., Moriyama, M., Takahashi, H., Asashima, H., Honda, F., Abe, S., Ono, Y., Hirota, T., Hirata, S., Tanaka, Y., Shimizu, T., Nakamura, H., Kawakami, A., Sano, H., Ogawa, Y., Tsubota, K., Koufuchi, R., Saito, I., Tanaka, A., Nakamura, S., Takamura, E., Tanaka, M., Suzuki, K., Takeuchi, T., Yamakawa, N., Mimori, T., Ohta, A., Nishiyama, S., Yoshihara, T., Suzuki, Y., Kawano, M., Tomiita, M., and Sumida, T. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod. Rheumatol. (in press)*

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得 : なし

2. 実用新案登録 : なし

3. その他 : 特記事項なし

表 1

## シェーグレン症候群の改訂診断基準 (厚生省1999)

- 1 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
    - A 口唇唾液腺4mm<sup>2</sup>当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
    - B 涙腺組織4mm<sup>2</sup>当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
  - 2 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
    - A 唾液腺造影でStage1(直径1mm未満の小点状陰影)以上の異常所見
    - B 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10ml以下またはサクソテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
  - 3 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
    - A シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験でvan Bijsterveld score3以上
    - B シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性
  - 4 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
    - A 抗SS-A抗体陽性 B 抗SS-B抗体陽性
- 診断基準:上記4項目のうち、いずれか2項目以上を満たす

(藤林孝司ほか・厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成10年度研究報告, 1999より引用)  
(Fujibayashi T, et al. Mod Rheumatol 14:425-434, 2004)

表 2

## ACR/EULAR基準(2016) for primary SS

項目	Weight/Score
口唇唾液腺の巣状リンパ球性唾液腺炎でフォーカススコア $\geq 1$	3
抗SS-A (Ro) 抗体陽性	3
少なくとも一方の目でOSS $\geq 5$ (あるいはvan Bijsterveld $\geq 4$ )	1
少なくとも一方の目でシルマー試験 $\leq 5$ mm/5分	1
無刺激唾液分泌量 $\leq 0.1$ ml/分	1
<b>合計4点以上でSSと分類</b>	

適応基準: 眼あるいは口腔乾燥症状のある患者、あるいはESSDAI questionnaireでSS疑いの患者(少なくとも1つのドメインが陽性)

除外基準: 頭頸部の放射線療法の既往、活動性HCV感染(PCR陽性)、AIDS、サルコイドーシス、アミロイドーシス、GVHD、IgG4関連疾患

OSS(Ocular staining score): 角膜は蛍光色素染色、結膜はリザミングリーン染色、0~12点/片眼のスコア  
リング (Am J Ophthalmol 149:405-415, 2010)

(Ann Rheum Dis 76:9-16, 2017) (Arthritis Rheumatol 69:35-45, 2016)

表 3

## 感度・特異度: 厚生省 vs ACR/EULAR criteria

対象	厚生省基準の4項目実施						厚生省基準の4項目 + 無刺激唾液実施	
	全症例 N=694	CTD合併なし N=499		CTD合併あり N=195		CTD合併なし N=383		
SS	N=476 (pSS+sSS)	N=302 (pSS)		N=174 (sSS)		N=203 (pSS)		
非SS	N=218		N=197		N=21		N=180	
	感度 (%)	特異度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
厚生省	79.6	90.4	82.1	90.9	75.3	85.7	74.9	90.6
AECG	78.6	90.4	89.4	84.5	70.7	85.7	85.7	86.1
ACR	77.5	83.5	79.1	84.5	74.7	71.4	79.8	81.1
ACR-EULAR	94.3	69.3	95.4	72.1	92.5	42.9	94.1	76.7

Tsuboi H, et al. Ann Rheu Dis (in press)

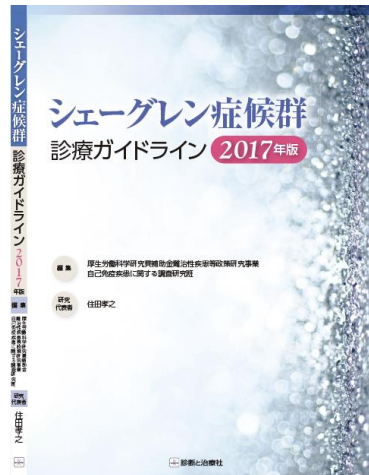
表 4

## 厚生省基準とACR/EULAR基準の方法の違い

- ・主治医による臨床診断をゴールドスタンダード
- ・調査票を用いて、ACR-EULAR新基準(2016年)、厚生省基準(1999年)、AECG基準(2002年)、ACR基準(2012年)の満足度に関して後ろ向きに解析

基準	評価方法	
	唾液分泌量	眼染色
厚生省基準	ガム $\leq 10$ ml/10分 or サクソ $\leq 2$ g/2分 (基準通り)	vBS $\geq 3$ (ローズ or リザミン or 蛍光色素) and/or 蛍光色素陽性 (基準通り)
AECG基準	無刺激唾液 $\leq 0.1$ ml/分 (基準通り)	vBS $\geq 4$ (ローズ or リザミン or 蛍光色素) (基準通り)
ACR基準	採用なし	vBS $\geq 3$ (ローズ or リザミン or 蛍光色素) and/or 蛍光色素陽性
ACR-EULAR新基準	無刺激唾液 $\leq 0.1$ ml/分 (基準通り)	vBS $\geq 4$ (ローズ or リザミン or 蛍光色素)

表 5



日本リウマチ学会承認  
日本シェーグレン症候群学会承認

2017年4月発刊  
診断と治療社

表 6

**B. 検査所見 \*小数点も1文字として記入する**

<b>1. 生検病理組織検査</b>		
a. 口唇腺組織	4mm <sup>2</sup> 当たり1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)	<input type="checkbox"/> 1. 以上 <input type="checkbox"/> 2. 未満 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b. 涎腺組織	4mm <sup>2</sup> 当たり1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)	<input type="checkbox"/> 1. 以上 <input type="checkbox"/> 2. 未満 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
<b>2. 口腔検査 「未満」に変更</b>		
a. 唾液腺造影	Stage I (直径1mm以下の小点状陰影)以上の異常所見	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b-1. 唾液分泌量低下	ガム試験にて10分間で10mL以下 サクソステストにて2分間で2g以下	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b-2. 唾液腺シンチグラフィ	機能低下所見	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 未実施
<b>3. 眼科検査</b>		
a. シルマー試験	5分間に5mm以下	<input type="checkbox"/> 1. はい <input type="checkbox"/> 2. いいえ <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b. ローゼンバウム試験 (van Bijsterveld スコア)		<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
c. 蛍光色素 (フルオレセイン) 試験	≥3点	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
<b>4. 血清検査</b>		
a. 抗SS-A抗体		<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
b. 抗SS-B抗体		<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施
<del>リウマトイド因子</del>		<del><input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 未実施</del>
<del>抗核抗体</del>		<del><input type="checkbox"/> 1. 320倍以上 <input type="checkbox"/> 2. 320倍未満 <input type="checkbox"/> 3. 未実施</del>
その他の検査		
<del>培養</del>		<del><input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 未実施</del>
<del>所見</del>		
<b>C. 遺伝学的検査</b>		
<del>遺伝子検査の実施</del>		<del><input type="checkbox"/> 1. 実施 <input type="checkbox"/> 2. 非実施</del>
<del>遺伝子名</del>		

追加  
スコア  
3点以上

削除

表 7

**<診断のカテゴリ>**

Definite: 以下の1~4のうち、いずれか2項目が陽性	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当
<input type="checkbox"/> 1. 生検病理組織検査のaまたはbが1focus以上を認める <input type="checkbox"/> 2. 口腔検査のaまたはb-1かつb-2検査において陽性所見を認める <input type="checkbox"/> 3. 眼科検査のaとbまたは、aとcが陽性所見を認める <input type="checkbox"/> 4. 血清検査のaまたはbが陽性所見を認める	
<b>症状の概要、経過、特記すべき事項など *250文字以内かつ7行以内</b>       	
<b>■ 重症度分類に関する事項</b> ESSDAIによる重症度分類 評価実施年月日 西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日	
健康状態 (係数3)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中
リンパ節腫脹 (係数4)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
腺症状 (係数2)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中
関節症状 (係数2)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
皮膚症状 (係数3)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
肺病変 (係数5)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
腎病変 (係数5)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
筋症状 (係数6)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
末梢神経障害 (係数5)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
中枢神経障害 (係数5)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input checked="" type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高
血液障害 (係数2)	<input type="checkbox"/> 0. 無 <input type="checkbox"/> 1. 低 <input type="checkbox"/> 2. 中 <input type="checkbox"/> 3. 高

訂正

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者	渥美達也	北海道大学大学院医学研究院	免疫・代謝内科学教室	教授
	竹内勤	慶應義塾大学医学部	リウマチ・膠原病内科	教授
	天野浩文	順天堂大学医学部	膠原病リウマチ内科	准教授
	石井智徳	東北大学病院	血液・免疫科	特任教授
	廣畑俊成	北里大学医学部	膠原病・感染内科学分野	客員教授
	湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学医学部	腎臓内科学	教授
	武井修治	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	小児科	客員研究員
研究協力者	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科	産婦人科学	教授
	佐藤伸一	東京大学医学部	皮膚科学教室	教授
	長谷川稔	福井大学医学部医学科	皮膚科学	教授
	森臨太郎	国立成育医療研究センター	政策科学研究部	部長
	近藤裕也	筑波大学医学医療系内科	(膠原病・リウマチ・アレルギー)	講師
	奥健志	北海道大学病院	内科Ⅱ	講師
	小泉遼	福井大学医学部医学科	皮膚科学	医員
	鈴木勝也	慶應義塾大学医学部	リウマチ内科	専任講師

**研究要旨**

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の総合的な診療ガイドラインを作成することを目的とする。本年度は、診療ガイドライン作成の手順として、ガイドライン骨子に関して、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会、日本腎臓学会と共同で作業チームを構成して十分な議論をおこない、ガイドライン各チャプターの作成グループにより作成した Clinical Question に基づいたシステマティックレビューを終え、結果の分析とそれを踏まえた推奨文を作成し終わり、平成 30 年3月中のパネル会議で推奨文を決定する予定である。

**A. 研究目的**

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)の本邦における初めての診療ガイドラインを作成することを目的とする。SLE は代表的自己免疫疾患で全身の臓器を冒し、その病態像は多様性に富む。その為、専門家の間でも治療方針の決定に難渋することが多い。更に近年、新規治療薬の開発や健康保険認可がなされた。これらが為に希少性疾患であるが、本疾患の診療を整理し、専門医を対象とした指針を出す事は非常に重要である。本邦においてこれは最初の SLE のガイドラインである。一方、海外においては、世界の二大会であるアメリカリウマチ学会、ヨーロッパリウマチ学会では 10 年以上ガイドラインが作成されていない。2018年1月に英国リウマチ学会から成人 SLE の疾患管理(management)に関するガイドラインの論文が掲載されたが、現在我々が作成している小児・成人・産褥婦における診断・評価・治療に指標を示す包括的なガイドラインはこれまで他国に

もない。

**研究方法**

本事業参加各施設を中心に、診療ガイドライン作成グループを作成し、診療ガイドライン作成の標準的手法となっている Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE)システムを用いてシステマティックレビュー(SR)に基づいたガイドラインを作成する。平成 27 年度はガイドライン作成の前提として、SLE の診断基準の検証を行った。現在診断に流用されているアメリカリウマチ学会(ACR)分類基準(表1)と 2012 年に SLE 臨床研究専門家集団(SLICC)が提出した新分類基準(表2)を本邦の症例シナリオ 495 例を用いて 27 名のエキスパートの診断を基準に感度、特異度を検討した。即ち、それぞれの施設を実際に受診した患者(SLE 及び非 SLE 膠原病患者)の病歴、検査結果、身

体所見を同一のフォーマットにまとめ、それらを事務局に集積して、全 495 例のシナリオ集を各施設に分配した。シナリオの例を図1に示す。ガイドライン作成の具体的方法としては、作成グループの編成と Clinical Questions (CQ) の設定を行ない、ガイドライン作成グループでは膠原病専門医及び一般内科を含む他科医師、患者、看護師などの医師以外の医療関係者、医療統計学専門家、医療経済学専門家の参加を決定した。平成 28 年度には、CQ のうちいくつかについて推奨文作成を開始した。平成 29 年度は、すべての治療関連 CQ に関してシステマティックレビューを行い、推奨文を作成した。平成29年度内(平成 30 年3月)にパネル会議を行い、推奨文を決定し、平成 30 年度前半期の公表を目標とする。

## B. 研究結果

平成 27 年度には SLICC 分類基準と ACR 分類基準の本邦の実症例による検証を行い、SLICC 分類が高感度で同程度の特異度を有するとのデータを得て、論文発表した。ガイドライン作成委員会は、各科専門医及び医療統計専門家を加えて編成し、CQ はガイドライン作成委員会で認証された。それに基づき、すべての CQ に推奨文が作成され、今後パネル会議でそれらの最終的な推敲と承認をえて公表する。一部の CQ については並行して論文化を進めている。

## D. 考察

SLICC 基準の検証については報告によってその評価が異なり、それらを解析した。また、症例シナリオの専門医の診断において診断が分かれる病態像がいくつかあることが判明しそれらを解析し、今後の SLE 分類・診断基準の改訂・作成に提言する形で論文作成し、発表した。なお、新たなアメリカウマチ学会・ヨーロッパウマチ学会共同の分類基準の提案が昨年11月のアメリカウマチ学会年次集会であり、正式な分類基準の改定となった時点で本研究班での評価を予定する。ガイドラインは、国際的に発表することを目的とし、現在公表に向けた最終的な調整を行なっている。

## E. 結論

本邦での検証では SLE の診断(分類)において SLICC 新分類基準は旧来の ACR 分類基準に並ぶ診断(分類)能を認めた。本邦ではじめて作成する包括的な SLE 診療ガイドラインは、来年度早期の公表の予定で最終的な調整を行なっている。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Shimizu Y, Yasuda S, Kimura T, Nishio S, Kono M, Ohmura K, Shimamura S, Kono M, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Fukasawa Y, Tanaka S, Atsumi T. Interferon-inducible Mx1 protein is highly expressed in renal tissues from treatment-naïve lupus nephritis, but not in those under immunosuppressive treatment. *Mod Rheumatol*. in press
2. Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Shida H, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. in press
3. Oku K, Atsumi T, Akiyama Y, Amano H, Azuma N, Bohgaki T, Asanuma YF, Horita T, Hosoya T, Ichinose K, Kato M, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Koga T, Kohsaka H, Kondo Y, Kubo K, Kuwana M, Mimori A, Mimori T, Mimura T, Murakami K, Nakano K, Nakayamada S, Ogishima H, Ohmura K, Saito K, Sano H, Shibuya M, Takahashi Y, Takasaki Y, Takeuchi T, Tamura N, Tanaka Y, Tsuboi H, Tsunoda S, Yukawa N, Yamakawa N, Yamamoto K, Sumida T. Evaluation of the alternative classification criteria of systemic lupus erythematosus established by Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). *Mod Rheumatol*. in press
4. Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, Fujieda Y, Dujmovic I, Drulovic J, Shimizu Y, Sakuma Y, Stern JNH, Aranow C, Mackay M, Yasuda S, Atsumi T, Hirohata S, Diamond B. Understanding the antibody repertoire in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: do they share common targets? *Arthritis Rheumatol*. in press
5. Nakamura H, Oku K, Amengual O, Ohmura K, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. First-line, non-criterial antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti-beta2-glycoprotein I domain I and

phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. in press.

6. Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, Delgado Alves J, Zigon P, Ambrozic A, Tomsic M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irastorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, Atsumi T. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus*. 26(3):266-276, 2017

## 2.学会発表

1. Hisada R, Kato M, Ohnishi N, Kono M, Tanimura S, Sugawara E, Nakamura H, Ohmura K, Shimamura S, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. High Risk of Idiopathic Osteonecrosis in SLE Patients with High Antiphospholipid Score and Hypertriglyceridemia. The Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, Spain, 14-17 Jun. 2017

## H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特記事項なし

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

混合性結合組織病(MCTD)の診断基準、重症度分類、診断ガイドラインに関する研究

研究分担者 田中 良哉 産業医科大学医学部第 1 内科学 教授(分科会長)  
研究分担者 伊藤 保彦 日本医科大学大学院小児科学 教授  
研究分担者 亀田 秀人 東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 教授  
研究分担者 桑名 正隆 日本医科大学大学院リウマチ膠原病内科 教授  
研究分担者 藤井 隆夫 和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学 教授  
研究分担者 藤尾 圭志 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 教授  
研究分担者 室 慶直 名古屋大学医学部皮膚科学 准教授  
研究協力者 井上 嘉乃 産業医科大学医学部第 1 内科学 医師  
研究協力者 大村 浩一郎 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 准教授  
研究協力者 小倉 剛久 東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科 助教  
研究協力者 白井 悠一郎 日本医科大学付属病院リウマチ膠原病内科 助教  
研究協力者 田淵 裕也 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 大学院生  
研究協力者 中野 和久 産業医科大学医学部第 1 内科学 講師  
研究協力者 長谷川 久紀 東京医科歯科大学リウマチ内科 助教  
研究協力者 平田 信太郎 広島大学病院リウマチ・膠原病科 講師  
研究協力者 深谷 修作 藤田保健衛生大学医学部リウマチ・膠原病内科 准教授  
研究協力者 安岡 秀剛 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 講師  
研究協力者 湯川 尚一郎 和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病科学講座 講師

## 研究要旨

厚生労働省の研究班で作成した 1996 年、2004 年の MCTD 診断の手引きを検証し、MCTD の定義の再考を行った。また、MCTD の診断基準の改訂作業に入った。同時に、重症度分類(2011)の妥当性の検証、治療ガイドライン(診断+治療)の策定作業に着手した。殊に、MCTD の定義を再考するために、典型的な MCTD 症例と境界領域の症例を提出して、症例を検討した。その結果、疾患の基本的概念は堅持しつつ、特徴的な共通所見や臓器障害、重症度や治療方針を意識しながら診断を行う必要性を確認した。さらに、診断基準に関しては、MCTD の概念、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器障害を冒頭に記載することにより、本疾患の全体像を捕らえやすくした。特徴的な臓器所見としては肺動脈性高血圧症に加え、無菌性髄膜炎、三叉神経障害などもあげられ、混合所見を満たさなかった場合も、特徴的臓器病変があれば、診断可能とした。今後、診断基準の検証を行い、日本リウマチ学会などの関連学会から意見を求め、論文の peer review を経て最終的に改定診断基準とする。

## A.研究目的

混合性結合組織病(MCTD; 指定難病 52)や約

11000 人の患者が登録される代表的な全身性自己免疫疾患の一つである。本分科会においては MCTD に関して、1)診断基準や重症度分類の検証と改訂、国際分類基準の検証、及び関連学会承認獲得、2)診療ガ

イドラインの策定と改訂、関連学会承認獲得、3) 臨床個人調査票の解析や検証を通じた指定難病データベース構築への協力、4) 患者への臨床情報の還元などを目的とする。

しかし、欧米には MCTD という疾患概念が十分に認知されているとは言い難く、日本でも共通認識に欠け、経過中に病態が変遷する症例ではどこまでを MCTD として捉えるか、SLE と MCTD のオーバーラップなども認めるかなどについてはコンセンサスが得られていない。そこで、平成 29 年度には、日本のエキスパートの考え方を把握し、分科会として本疾患に対する共通認識を作るために、典型的な MCTD 症例と境界領域の症例を各施設から提出して、症例を検討、議論して、MCTD の定義を再考することになった。

## B. 研究方法

MCTD の定義を再考するために、日本のエキスパートの考え方を把握し、分科会として本疾患に対する共通認識を作るために、典型的な MCTD 症例と境界領域の症例を研究分担者、協力者の全 11 施設から提出して、症例を検討、議論して、MCTD の定義を再考することになった。11 施設から MCTD 典型例と境界領域の症例を 3 例ずつ合計 66 症例提出し、全研究分担者、協力者 18 名が、MCTD にどれほど該当するかを 10 点満点で点数化して評価した。

### (倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

## C. 研究結果

66 症例の中でも委員間でも判断のバラツキが大きかった (SD>2.5) の症例を中心に再検討を行なった。また、厚労省 MCTD 診断基準、Alarcon-Segovia 基準、Sharp

基準などとの合致点を比較検討しながら議論し、下記のような意見が得られた。

1. 「全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1-RNP 抗体がみられる疾患である」という基本的概念は堅持することにした。
2. レイノー現象、手指ないし手背の腫脹を特徴的な共通所見、肺動脈性肺高血圧症 無菌性髄膜炎、三叉神経障害を特徴的な臓器障害とし、定義に加味することとした。
3. 全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などの診断基準を完全に満足する典型的な症例は除外することとした。
4. 重症度 (比較的軽症である) や治療方針 (必ずしもステロイド大量は要しない、肺高血圧症の治療が重要) を意識しながら定義をすることも必要
5. 小児においては将来の病態の推移を予測しながらも治療も必要で、患者年齢による診断基準の緩和などを配慮する。

経過中に病態が変遷する症例ではどこまでを MCTD として捉えるか、SLE と MCTD のオーバーラップなども認めるか、混合所見をどこまでとするかは今後議論を継続する。

上記の定義の再考に基づいて MCTD の診断基準の改定について議論した。即ち、疾患の基本的概念は堅持しつつ、特徴的な共通所見や臓器障害、重症度や治療方針を意識しながら診断を行う必要性を確認した。

例えば、共通所見は MCTD で 9 割認められる所見を集めたものであり、MCTD に特徴的な障害である肺高血圧症は共通所見に加えられたが、診断の感度・特異度には殆ど影響しないとのことで削除されることになった。一方、MCTD に特徴的な臓器所見としては肺動脈性高血圧症に加え、無菌性髄膜炎、三叉神経障害などもあげられ、混合所見を満たさなかった場合も、特徴的臓器病変があれば、MCTD と診断可能とした。概念、共通所見、免疫学的所見、特徴的な臓器障害を冒頭に記載することにより、本疾患の全体像を捕らえやすくなった。

混合所見についても一部を見直した。強皮症所見における肺線維症は間質性肺疾患と表記を変更し、CT でも検出できるため呼吸機能検査の項目は削除した。指尖部潰瘍やネイルフォールドキャピラロスコピーについても言及されたが、MCTD の診断基準としての意味づ



けを考慮して含有しなかった。筋炎所見について、ゴットロン、ヘリオトロープなどの皮膚所見も含めるべきかについては、予後や治療反応性を考慮した場合、MCTDの診断基準としては該当しないとした。また筋原性酵素に「CK等」と表記されているが、ミオグロビン、アルドラーゼのみも上昇症例もあることから、「CK等」という文言は除いた。筋力低下が明確でない症例も多く、筋電図に加え、MRIなどの高感度画像検査について診断基準への追加が望ましいが、国際的には経済的な問題から撮影は難しく、撮影方法、条件などの統一も必要であり、MRIの診断基準への追加については、上阪代表へも意見を求める方針となった（「国際的な状況を考えると必須項目とはしない」との回答）。なお、小児科領域においては独自の診断基準があり、伊藤委員より小児におけるMCTDの概念を小児科医に再度確認し、その結果に応じて説明付記することとした。

## D. 考察

MCTDの診断基準の改定について議論し、疾患の基本的概念は堅持しつつ、特徴的な共通所見や臓器障害、重症度や治療方針を意識しながら診断を行う必要性を確認した。今後、診断基準については、藤井委員の保有症例、大村委員の保有症例、および、今回の66症例を用いて、今回変更した診断基準で検証を行うこととした。検証結果を分科会で議論し、日本リウマチ学会、小児リウマチ学会などの関連学会からパブリッシュコメントを求め、論文化する。論文のpeer reviewを経て最終的に改定診断基準とする。

重症度分類は、2011年に発刊された「混合性結合組織病の診療ガイドライン（改訂第3版）」に記載されている（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班 編、研究代表者 三森 経世）。重症、中等症、軽症に分類され、実際この分類が指定難病の申請および更新時に使用されている。しかし、これらはいくまで専門医の意見に基づいた分類であり、これらを用いた患者予後の研究などは行われていない。また全身性エリテマトーデスのSLEDAIなどで計算されるように、複数の臨床症状があったときに、それらを総合して点数化することも考慮されていないことから、再度その項目の妥当性と生命予後・後遺障害との関連を検討すべきと

考える。

ガイドライン策定については、本邦におけるMCTDの診療ガイドラインは、1987年に厚生省特定疾患 混合性結合組織病研究班（粕川 禮司 班長）より「混合性結合組織病診断の手引きと治療指針」として初めて公表され、2005年、2011年には「混合性結合組織病の診療ガイドライン」改訂第2版、第3版が出版された。第3版（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班 編、研究代表者 三森 経世）ではエビデンスレベルと推奨度が表示されているが、その作成はGRADE法に基づいてはいない。MCTDは、その治療がSLEや強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎の治療と共通している部分が多く、MCTDに特異的な治療内容はきわめて限られる。これは海外において、MCTDという疾患概念を認めていない学者が存在し論文数が少ないことにも起因する。したがってMCTDのガイドラインでは、他の膠原病のエビデンスを参考にしている場合が多い。今後ガイドラインを改定する場合には、MCTDとして記載されたものと他の膠原病のエビデンスをMCTDに流用したものの区別を明確として作成すべきである。したがって、まずはMINDS等を用いてGRADEシステムを使った診療ガイドライン（診断と治療）の作成を目指す。

一方、肺高血圧症（PH）はMCTDの予後を左右する併発症であるが、PHに対する診療ガイドラインは呼吸器系、及び、循環器系の学会や班研究でも進行している。独自のガイドライン策定を目指すよりも協調する、あるいは、先方の決定を取り入れていく方向も考慮する必要がある。今後の課題である。いずれにしてもきっちりとしたガイドラインを作成すれば、世界に先駆けてMCTDの疾患概念を確立し、普及させることも可能となる。

患者対応としては、難病情報センターのホームページでは混合性結合組織病の項目があり、一般利用者向けとして「病気の解説」が行われている。ホームページの作成、質問に対する回答、膠原病友の会への対応は、旧MCTD研究班の班員が行っていた。本分科会にてどこまで対応するかは、今後の議論を要する。また、臨床個人調査票による疫学調査を体系的に実施し、論文として纏め、ホームページなどを通じて患者に臨床情報を還元する必要がある。現状の患者調査票について議論し、現状では大きな修正は不要であるとした。難病情報

センターの HP の診断基準は 2004 年作成版なので 2011 年版へ変更を依頼する。患者対応については、平成 30 年 6 月に東京医科歯科大学において市民公開講座を開催する。

## E. 結論

厚生労働省の研究班で作成した 1996 年、2004 年の MCTD 診断の手引きを検証し、MCTD の定義の再考を行なった。また、MCTD の診断基準の改訂作業に入った。同時に、重症度分類(2011)の妥当性の検証、治療ガイドライン(診断+治療)の策定作業に着手した。殊に、MCTD の定義を再考するために、典型的な MCTD 症例と境界領域の症例を提出して、症例を検討した。その結果、疾患の基本的概念は堅持しつつ、特徴的な共通所見や臓器障害、重症度や治療方針を意識しながら診断を行う必要性を確認した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. [Yasuoka H](#), Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, [Kuwana M](#). Predictors of Favorable Responses to

Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circ J*. 2018 Jan 25;82(2):546-554

2. [Muro Y](#), Nakanishi H, Katsuno M, Kono M, Akiyama M. Prevalence of anti-NT5C1A antibodies in Japanese patients with autoimmune rheumatic diseases in comparison with other patient cohorts. *Clin Chim Acta*. 2017 Sep;472:1-4
3. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, [Kuwana M](#), McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiéry JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1219-1227

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）  
自己免疫疾患に関する調査研究（H29－難治(難)－一般－008）

## 「若年性特発性関節炎/成人発症スチル病」

分科会長：東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 教授 森 雅亮

### 研究分担者：

川畑 仁人 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授  
三村 俊英 埼玉医科大学 医学部 リウマチ膠原病科 教授  
岡本 奈美 大阪医科大学 大学院医学系研究科 泌尿生殖・発達医学講座小児科 助教  
清水 正樹 金沢大学 医薬保健研究域 医学系小児科 助教

### 研究協力者：

舟久保ゆう 埼玉医科大学 医学部 リウマチ膠原病科 准教授  
水田 麻雄 金沢大学 医薬保健研究域 医学系小児科 診療医師  
井上なつみ 金沢大学 医薬保健研究域 医学系小児科 医員  
杉田 侑子 大阪医科大学 大学院医学系研究科 泌尿生殖・発達医学講座小児科 非常勤医師  
平野 史生 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生涯免疫難病学講座 助教  
松本 拓実 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科分野 大学院生

### 研究要旨

新規研究班の初年度となった 2017 年度の「若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis(JIA)/成人発症スチル病(adult-onset Still's disease(AOSD))」分担班として、以下の4項目について検討を行い、それぞれ成果を得た。

- 1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録。
- 2) AOSD 呼称変更に関する資料収集と日本リウマチ学会の承認取得
- 3) 平成 29 年 11 月に川崎市で患者向けの公開講座を開催。
- 4) マクロファージ活性化症候群(MAS)国際診断基準の本邦小児を対象とした検証。

## A. 研究目的

本研究では、本年度、1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録（日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会の承認取得と指定難病登録承認を目指す）、2) AOSD 呼称変更（資料収集と日本リウマチ学会の承認取得から、指定難病名の改称を目指す）、3) 本年度内に東京近郊で患者向けの公開講座を最低1回開催、4) マクロファージ活性化症候群(MAS) 国際診断基準の本邦小児を対象とした検証（ACR/EULAR 2016 classification criteria of MAS complicating s-JIA (Ravelli A. A&R 2016, Ravelli A. ARD 2016) の診断基準が本邦小児にも適用出来るかを検証する）、の4項目の実現を活動目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録

#### <背景>

・2015年1月に、全身型 JIA が指定難病に認定。2016年9月に、すべての JIA 病型を指定難病として申請を行うが、要件を満たしていない（＝乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎に関しては成人患者で共通して使用可能な診断基準が必要）との判断で選定されなかった。

#### <本年度の活動内容>

・（若年性）乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎（若年性脊椎関節炎）と関連する疾患を扱う難病研究班との連携を開始し、その検討を行う体制を構築する。

### 2) AOSD 呼称変更

#### <背景と呼称変更の必要性>

・「成人スチル病」は、「成人発症スチル病」と「スチル病小児が成人した症例」の両者を含むとこれまで認識されてきた。しかし、現在、小児科では「スチル病」という診断名は殆ど使われることはなく、全身型 JIA が用いられている。

・「スチル病小児が成人した症例」は、全身型 JIA の成人移行に相当し、既存の指定難病「全身型 JIA」で認定されることが可能である。

・現在同じ病態が2つの異なった指定難病名で認定されうる状態であり、患者や医療関係者に不必要な誤解や混乱を与えている虞がある。

・国際的にも、ICD-10 version (2016年版) では、M06.01 「Adult-onset Still disease」と記載され、「Adult Still's disease」名の表示は存在しない。

・2012年に住田班で施行した全国調査の二次調査において、本症169名の返答のうち8名が小児発症例であり(4.7%)、これら小児症例が「全身型 JIA」で指定替えされても、修正による影響は少ない。

・以上の現状を踏まえて、今後の正確な調査研究を

担保するためにも、「成人スチル病」は「成人発症スチル病」と成人スチル病のみに限る名称に変更すべきと考え、厚生労働省難病対策課および指定難病検討委員会と検討を行うこととした。

3) 本年度内に東京近郊で患者向けの公開講座を開催

#### <背景と目的>

・難治性疾患政策研究事業において患者への啓蒙活動は必須課題であり、とくに JIA では移行期医療も含めた啓蒙が重要と考えられる。このような活動を進めることは臨床個人調査票からの疫学調査や指定難病データベースの構築の基盤にも繋がることから、東京近辺での開催を検討した。

4) マクロファージ活性化症候群(MAS) 国際診断基準の本邦小児を対象とした検証：

#### <対象と方法>

・国内12施設において、2006年10月～2016年5月に MAS と診断した症例32例と2013年4月～2015年12月の s-JIA の新規診断例および再燃例66例の計98例について、15名の小児リウマチ専門医により、(1) MAS と診断されるか、(2) MAS である場合、full blown MAS か onset of MAS か、(3) full blown MAS あるいは onset of MAS と診断する日はいつか、を検討した。full blown MAS 診断日および onset of MAS 診断日における ACR/EULAR 2016 classification criteria の各項目値を調査し、診断基準の validation を行った。

## C. 研究結果

### 1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録

・2017年7月に、少関節炎・多関節炎を関節型 JIA として申請することとし、(1) 付着部炎関連関節炎（若年性脊椎関節炎）は富田班にて成人・小児含めた体軸性脊椎関節炎の診断ガイドラインを作成、(2) 乾癬性関節炎は今後小児の担当者を含めた形で診療ガイドライン作成を目指すこととした。

・2018年1月に関節型 JIA が承認され、全身型 JIA と疾患名が統合となり、「若年性特発性関節炎（指定難病107）」として、本疾患の個票や概要の内容を再検討した(資料1)。

### 2) AOSD 呼称変更に関する資料収集と日本リウマチ学会の承認取得

・日本リウマチ学会理事会で上記要望が承認され、学会の総意として変更が受け入れられた。同用語委員会でも、正式に「成人スチル」→「成人発症スチル病」の用語変更となった。

### 3) 第1回 JIA/AOSD 医療講演会の開催

今回本分担任では、「JIA/AOSD」をテーマとした患者向け医療講演会を開催した。以下、行われた講演会の概要を以下に記す。

<開催概要>

- ・日時：平成 29 年 11 月 11 日（土）14:00～16:00
- ・場所：川崎市立多摩病院 2 階講堂
- ・参加費：無料、事前参加申し込み無し
- ・参加者数：約 30 人（神奈川県、東京都、千葉県、山梨県からの参加者あり）
- ・講演内容：

I. 医療講演会 14:00～15:15

座長：森 雅亮

1) 「若年性特発性関節炎の手引き概要」

演者：清水正樹

2) 「成人スチル病のガイドライン概要」

演者：三村俊英

3) 「リウマチの移行期医療の展望」

演者：川畑仁人

II. 質疑応答 15:30～16:00

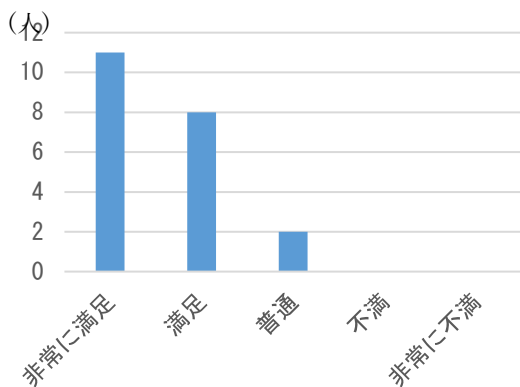
当日参加者に質問票を配布し休憩時間に回収。座長（川畑）と回答者（三村、清水、森）などで質問を選定し、テーマごとに一人もしくは複数の回答者が回答した。適宜、フロアから挙手により質問を受け付けた。

・当日の様子：

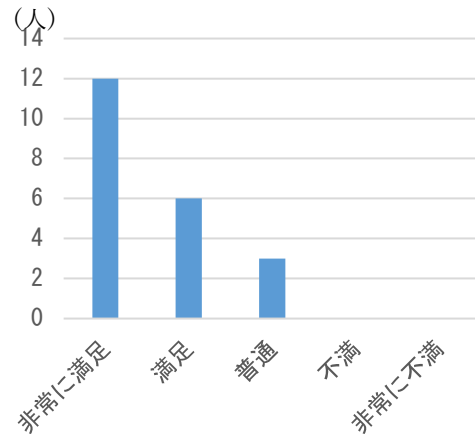
会場の準備、受付、参加者の案内、アンケートの回収は問題なくスムーズに行われた。講演会、質疑応答は若干、予定の時間を超過したものの、特に支障なく進行した。体調不良者などはなかった。

<参加者からのアンケート集計結果>

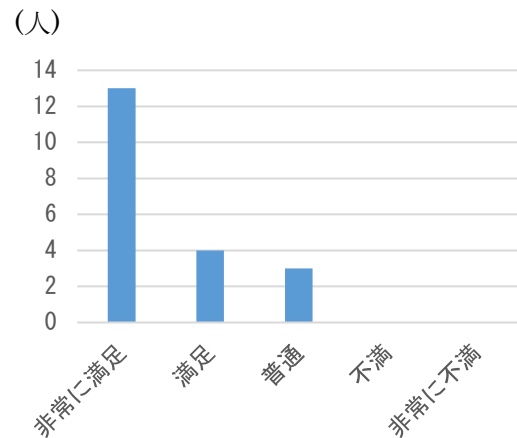
a. 会全体について



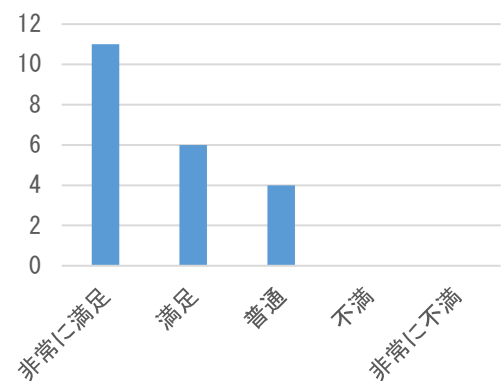
b. 「若年性特発性関節炎の手引き概要」について



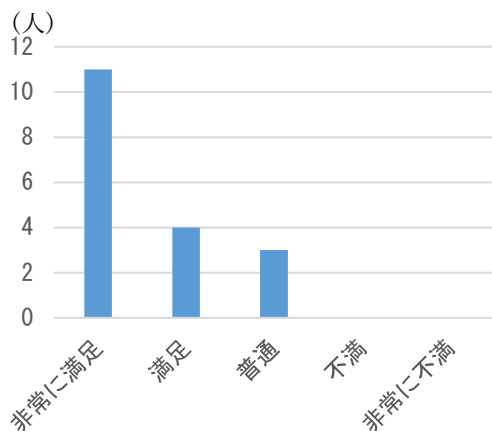
c. 「成人スチル病のガイドライン概要」について



d. 「リウマチの移行期医療の展望」(人)



e. 質疑応答について



自由記載

- ・大変参考になった。また機会がありましたら参加させていただきたい。
- ・質疑応答について、とても丁寧で、他の方の事例も参考になることが多かった。
- ・薬の保険適応の認定の必要性について、厚労省の理解度について、又、どのように厚労省は考えているのか知りたい(生物学的製剤等)
- ・地方の病院や講演会場でも開催の場を広げて欲しい
- ・インターネットで病気等のいろいろな情報をたくさん欲しい
- ・移行期の費用負担・補償など今後の国や自治体の取り組みや動向が分かれば、知る機会を設けて欲しい(成人期、20歳以上の場合)
- ・わずかな時間でとても分かりやすく教えていただいた。知っておくことの大切さを教えていただいた。
- ・質疑応答の時間も十分あり、丁寧に回答していただき、とても有効にすごせた。
- ・(今後の要望として)ケースワーカーや看護師さんも参加した内容
- ・(今後の要望として)制度について分かりやすい講演

4) マクロファージ活性化症候群(MAS) 国際診断基準の本邦小児を対象とした検証

<結果>

- ・Full blown MAS 症例は1例を除き全例が診断基準を満たす一方で、非MAS 症例は全例満たさず、感度は94.7%、特異度は100%だった。
- ・Full blown MAS の時点では、onset of MAS の時点と比較し、診断基準の陽性項目数が増加していた。

・AST 値の上昇、Fibrinogen 値の低下はMAS 早期から認められ、病期が進行すると血小板数の低下やTGの上昇を認めるようになっていた。

D. 評価

1) 達成度について

- ・当初本年度初めに計画していた事業目標は概ね実現できたと考えている。
- ・特に、関節型 JIA の指定難病登録の実現は、本研究班の本年度の成果の一つとして特筆に値すると自負している。
- ・前研究班で完成した「成人スチル病診療ガイドライン」の発刊と普及：前研究班で分担班班長を務めておられた三村医師らのご尽力により、「成人スチル病 診療ガイドライン 2017年版」が2017年11月30日に発刊となったことも大きな成果だと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

- ・本研究の社会的意義は大きい。学術的・国際的意義については、来年度以降の更なる成果の産物として提示出来たらと考えている。
- ・社会的意義としては、(1) 関節型 JIA の指定難病登録の実現、(2) 「成人スチル病診療ガイドライン」の発刊、(3) 医療講演会の開催、が挙げられる。いずれも本班研究の目的・目標に見合っていると考えている。

3) 今後の展望について

- ・JIA 指定難病登録に基づき、今後実施に伴う現場の意見を聴取し、患者・医療現場現実に即した個票の変更を必要に応じ、検討していきたい。
- ・「成人スチル」の改称については、既にリウマチ学会でも承認されており、来年度以降は重要な検討事項として各所の調整を行っていく。
- ・本年度行った医療講演会の反省を生かして、来年度以降は本分担班に関わっている協力者の地域で「JIA 親の会 (あすなろ会)」や「膠原病友の会」と協同して開催していきたい。

4) 研究内容の効率性について

- ・来年度以降も、本年度と同様に年度初めに現実に即した目標を分担班メンバーで相談・検討し共有することで、計画性をもって効率的に成果を示すことは可能である。

E. 結論

1) 関節型若年性特発性関節炎の指定難病登録

- ・2018年1月に関節型 JIA が承認され、全身型 JIA と疾患名が統合となり、「若年性特発性関節炎 (指定難病 107)」として、個票や概要を整え、

4月より実施されることとなった。

## 2) AOSD 呼称変更

・日本リウマチ学会理事会で上記要望が承認され、学会の総意として変更が受け入れられ、同用語委員会でも、正式に「成人スチル」→「成人発症スチル病」の用語変更となったことから、来年度は本件を指定難病検討会議で検討していただき、年度内の承認を目指す。

## 3) 第1回 JIA/AOSD 医療講演会の開催

・参加者は30名程度と多くはなかったものの、質疑応答において多くの質問が出され、関心の高さが伺えた。特に患者ご自身やご家族からの具体的な病状・治療内容に関する質問が多かった。質疑応答の時間を設け、事前に質問を回収することで、挙手形式の質疑応答よりも個人的・具体的な疑問点について質問しやすいと考えられた。

・講演内容に専門用語が多いとの指摘もあり、患者向けの講演会であることに十分配慮すべきと考えられた。

・開催場所については交通機関からのアクセスもよく、講演会に適した場所であったと考えられた。今後の開催についても同様にアクセスに配慮する必要がある。また土曜午後の時間帯は遠方からも比較的参加しやすいと考えられた。さらに多くの方に参加いただけるよう、より積極的に広報活動を行うべきである。

・今後、東京近郊だけでなく、地方においても同様の講演会を行うことが望ましいと思われた。

## 4) マクロファージ活性化症候群(MAS) 国際診断基準の本邦小児を対象とした検証

・ACR/EULAR 診断基準 2016 は感度・特異度とも非常に良好で、MAS の診断に有用であった。

・病期の進行に伴い重症化すると陽性項目数が増えることから、診断項目に含まれる指標の経時的な観察が MAS の病勢把握に有用。

・MAS への移行と病勢を把握する基準を作成するうえで重要となる。

## F. 研究発表

### 1) 国内

#### <論文>

・厚生労働研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班編集 成人スチル病診療ガイドライン 2017年版. 診断と治療社. 東京. 2017年11月

・Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, Umebayashi H, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H,

Okamoto N, Mori M. Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2017

・Mori M, Nakagawa M, Tsuchida N, Kawada K, Sato J, Sakiyama M, Hirano S, Sato K, Nakamura H. Proposal for the development of biologics in pediatric rheumatology field. *Pediatr Int* 2017.

・日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編集. 若年性特発性関節炎 診療ハンドブック 2017. メディカルレビュー社 (大阪) 2017.4

・森 雅亮. 全身型JIAにおけるマクロファージ活性化症候群の新しい分類基準と診療の実際. *リウマチ科* 57:113-117,2017.

・森 雅亮. 特集:小児リウマチ性疾患の最近の知見. 若年性特発性関節炎(JIA)の分類基準, 疫学および病態生理. *リウマチ* 58: 239-245, 2017.

#### <発表>

##### 1) 国内

・森 雅亮. 小児の自己免疫疾患 -Up To Date-. <教育講演>. 第120回日本小児科学会学術集会. 2017.4. 東京

・森 雅亮, 武井修治, 伊藤保彦, 小林一郎, 富板美奈子, 岡本奈美, 中野直子, 山崎和子. 本邦における小児期リウマチ性疾患の全国実態調査と診療ネットワーク構築の試み. 第120回日本小児科学会学術集会. 2017.4. 東京.

・森 雅亮, 武井修治, 伊藤保彦, 小林一郎, 富板美奈子, 岡本奈美, 中野直子, 山崎和子. 小児科以外の診療科でフォローアップされている、本邦小児期発症リウマチ性疾患の全国実態調査. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4. 福岡

・松本拓実, 松井利浩, 徳永郁香, 岡本圭祐, 平野史生, 當間重人, 森尾友宏, 上阪等, 森 雅亮. 若年性特発性関節炎患者の成人移行後診療に関する成人診療科医の意識調査. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017.4. 福岡

・森 雅亮. JIA 研修会-エタネルセプト-. 第25回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 2016.10.



千葉

- ・ 森 雅亮. 血漿交換療法を要する、免疫グロブリン大量点滴静注療法不応川崎病の冠動脈障害危険因子の検討. 第 37 回日本アフェレシス学会学術大会. 2016. 11. 東京
- ・ 森 雅亮. 小児用医薬品の開発開始時期を考える. 小児におけるバイオ医薬品等の開発. PMDA 小児ワークショップ. 2016. 11. 東京
- ・ 森 雅亮. 若年性特発性関節炎の Up To Date. <教育講演>. 第 32 回 日本臨床リウマチ学会. 2017.12. 神戸

## 2) 国外

- ・ Mori M, Takei S, Itoh Y, Kobayashi I, Tomiita M, Okamoto N, Yamazaki K. National Survey of Childhood-Onset Rheumatic Diseases Followed up in the Clinical Pediatric Facilities in Japan. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- ・ Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, Umebayashi H, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H, Okamoto Nami, Mori M. Validation of 2016 ACR/EULAR Classification Criteria of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japanese Patients. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- ・ Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, Shabana K, Umebayashi H, Iwata N, Kubota T, Mizuta M, Nishimura K, Okura Y, Shimizu M, Tomiita M, Takei M, Mori M. Clinical Features and Characteristics of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis in Japan : the First Report from the Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ). 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. 2017.11. San Diego, USA.
- ・ 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
  - 1) 特許取得、2) 実用新案登録とも、該当なし。

臨床調査個人票

新規  更新

107-1 若年性特発性関節炎  
(全身型若年性特発性関節炎)

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定
-------	---	------	-----------------------------	------------------------------

■ 基本情報

姓 (かな)				名 (かな)					
姓 (漢字)				名 (漢字)					
郵便番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>								
住所									
生年月日	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月	<input type="text"/> <input type="text"/>	日	<input type="text"/> <input type="text"/>	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女								
出生市区町村									
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)				名 (かな)				
	姓 (漢字)				名 (漢字)				
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明								
	発症者続柄								
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性)								
	<input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方)								
<input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ									
<input type="checkbox"/> 11. その他 *11 を選択の場合、以下に記入									
	続柄								
発症年月	西暦	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	年	<input type="text"/> <input type="text"/>	月				

1803-0107-001-01

社会保障	
介護認定	<input type="checkbox"/> 1. 要介護 <input type="checkbox"/> 2. 要支援 <input type="checkbox"/> 3. なし
要介護度	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
生活状況	
移動の程度	<input type="checkbox"/> 1. 歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 寝たきりである
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1. 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 自分でできない
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 行うことができない
痛み/不快感	<input type="checkbox"/> 1. ない <input type="checkbox"/> 2. 中程度ある <input type="checkbox"/> 3. ひどい
不安/ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. 中程度 <input type="checkbox"/> 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

■ 診断基準に関する事項

A. 症状

1. 16歳の誕生日以前に発症した6週間以上持続する慢性の関節炎で、2週間以上続く弛張熱を伴う	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
2. 以下の1つ以上の症候を伴う	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> a. 典型的な紅斑 <input type="checkbox"/> b. 全身のリンパ節腫脹 <input type="checkbox"/> c. 肝腫大又は脾腫大 <input type="checkbox"/> d. 漿膜炎	
3. 本人および家族に乾癬を認めない	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
弛張熱、発熱とともに生じるリウマトイド疹、関節炎を認めた(る)	<input type="checkbox"/> 1. 該当 <input type="checkbox"/> 2. 非該当 <input type="checkbox"/> 3. 不明
臨床症状の発作型	<input type="checkbox"/> 1. 遷延型 <input type="checkbox"/> 2. 多周期型 <input type="checkbox"/> 3. 混合型
発作時の症状	間欠熱 <input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	38度未満の微熱 <input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし
	2週間以上続く弛張熱 <input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし

1803-0107-001-02

発作時の症状	倦怠感	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	不快感	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	気分障害	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	体重減少	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	熱感・体温上昇と連動しない悪寒	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
再発・混合型の場合	発作時に一定の傾向	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	ありの場合 平均発作期間	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 日	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 時間
	年間発作回数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 回	
	発作パターン	<input type="checkbox"/> 1. 規則的	<input type="checkbox"/> 2. 不規則
	季節性	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	発熱時の悪寒	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし
	発作の誘因 (すべて記載)	<input type="checkbox"/> 1. 寒冷 <input type="checkbox"/> 2. 心身ストレス <input type="checkbox"/> 3. ワクチン <input type="checkbox"/> 4. 感染 <input type="checkbox"/> 5. 外傷 <input type="checkbox"/> 6. 食物 <input type="checkbox"/> 7. 月経 <input type="checkbox"/> 8. 疲労 <input type="checkbox"/> 9. 旅行 <input type="checkbox"/> 10. その他	
	その他の内容		
皮膚粘膜症状	<input type="checkbox"/> 1. 滲出性咽頭炎 <input type="checkbox"/> 2. 咽頭発赤 <input type="checkbox"/> 3. 斑状皮疹 <input type="checkbox"/> 4. 蕁麻疹様皮疹 <input type="checkbox"/> 5. 遊走性紅斑 <input type="checkbox"/> 6. 丹毒様発赤 <input type="checkbox"/> 7. その他		
	その他の症状		
筋骨格症状	<input type="checkbox"/> 1. 関節痛 <input type="checkbox"/> 2. 単関節炎 <input type="checkbox"/> 3. 少関節炎 (<5) <input type="checkbox"/> 4. 多関節炎 (≥5) <input type="checkbox"/> 5. 腱鞘滑膜炎 <input type="checkbox"/> 6. 筋痛 <input type="checkbox"/> 7. 筋炎 <input type="checkbox"/> 8. 筋膜炎 <input type="checkbox"/> 9. 骨痛 <input type="checkbox"/> 10. 骨炎 <input type="checkbox"/> 11. その他		
	その他の症状		

眼症状	<input type="checkbox"/> 1. 眼痛 <input type="checkbox"/> 2. 前部ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 3. 後部ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 4. 乳頭浮腫 <input type="checkbox"/> 5. その他		
	その他の症状		
消化器症状	<input type="checkbox"/> 1. 嘔吐 <input type="checkbox"/> 2. 腹痛 <input type="checkbox"/> 3. 便秘 <input type="checkbox"/> 4. 下痢 <input type="checkbox"/> 5. 消化管潰瘍 <input type="checkbox"/> 6. 消化管出血 <input type="checkbox"/> 7. 無菌性腹膜炎 <input type="checkbox"/> 8. その他		
	その他の症状		
リンパ組織病変	<input type="checkbox"/> 1. 全身リンパ節腫大 <input type="checkbox"/> 2. 頸部リンパ節腫大 <input type="checkbox"/> 3. 肝腫大 <input type="checkbox"/> 4. 脾腫大 <input type="checkbox"/> 5. 有痛性リンパ節病変 <input type="checkbox"/> 6. その他		
	*2を選択の場合、以下に記入		
	頸部リンパ節腫大の部位		
	*6を選択の場合、以下に記入		
その他の症状			
心血管・呼吸器症状	<input type="checkbox"/> 1. 胸痛 <input type="checkbox"/> 2. 咯血 <input type="checkbox"/> 3. 遷延性咳嗽 <input type="checkbox"/> 4. 肺炎 <input type="checkbox"/> 5. 心膜炎 <input type="checkbox"/> 6. 胸膜炎 <input type="checkbox"/> 7. 静脈血栓症 <input type="checkbox"/> 8. 動脈血栓症 <input type="checkbox"/> 9. その他		
	その他の症状		
神経症状	<input type="checkbox"/> 1. 頭痛（早朝） <input type="checkbox"/> 2. 頭痛（随時） <input type="checkbox"/> 3. けいれん <input type="checkbox"/> 4. めまい <input type="checkbox"/> 5. 脳神経麻痺 <input type="checkbox"/> 6. 視神経炎 <input type="checkbox"/> 7. 無菌性髄膜炎 <input type="checkbox"/> 8. 髄液細胞増多 <input type="checkbox"/> 9. その他		
	その他の症状		
合併症			
マクロファージ活性化症候群	<input type="checkbox"/> 1. なし	<input type="checkbox"/> 2. あり	<input type="text"/> <input type="text"/> 回

B. 検査所見 \*小数点も1文字として記入する

血液検査					
白血球	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / $\mu$ L			
好中球	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / $\mu$ L			
	左方移動	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし			
単球数	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / $\mu$ L			
血小板	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> $\times 10^4$ / $\mu$ L			
CRP	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL			
赤沈	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm/h			
血清アミロイドA	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> $\mu$ g/mL			
プロカルシトニン	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> ng/mL			
AST	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常		ALT	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常	
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L		測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L
LDH	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常		ALP	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 低値	
	測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L		測定値	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> IU/L

CRE	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常				BUN	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常						
	測定値	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.		<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL	測定値	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.
IL-6	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常 <input type="checkbox"/> 3. 不明				貧血	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし						
	測定値	<input type="text"/>	<input type="text"/>	.		<input type="text"/>	pg/mL					
血清 IgG	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常											
	測定値	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/dL				
フェリチン値	<input type="checkbox"/> 1. 高値 <input type="checkbox"/> 2. 正常											
	測定値	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	ng/mL				
抗核抗体	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性				<input type="text"/>				<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	倍
その他陽性自己抗体												

C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	<input type="checkbox"/> 1. 全て除外可	<input type="checkbox"/> 2. 除外不可	<input type="checkbox"/> 3. 不明
<input type="checkbox"/> 1. 感染症 <input type="checkbox"/> a. 急性感染症 <input type="checkbox"/> b. 菌血症・敗血症 <input type="checkbox"/> c. 伝染性単核球症 <input type="checkbox"/> d. 伝染性紅斑			
<input type="checkbox"/> 2. ウイルス性血球貪食症候群			
<input type="checkbox"/> 3. 炎症性腸疾患 <input type="checkbox"/> a. クロウン病 <input type="checkbox"/> b. 潰瘍性大腸炎			
<input type="checkbox"/> 4. 他のリウマチ性疾患 <input type="checkbox"/> a. 血管炎症候群 <input type="checkbox"/> b. 全身性エリテマトーデス <input type="checkbox"/> c. 若年性皮膚筋炎 <input type="checkbox"/> d. ベーチェット病			
<input type="checkbox"/> 5. 腫瘍性病変・悪性腫瘍 <input type="checkbox"/> a. 白血病 <input type="checkbox"/> b. 筋線維芽腫症 <input type="checkbox"/> c. 悪性リンパ腫 <input type="checkbox"/> d. キャッスルマン病			
<input type="checkbox"/> 6. 自己炎症性疾患 <input type="checkbox"/> a. クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS) <input type="checkbox"/> b. 高 IgD 症候群 <input type="checkbox"/> c. 家族性地中海熱 <input type="checkbox"/> d. TNF 受容体関連周期性発熱症候群 (TRAPS) <input type="checkbox"/> e. Blau 症候群			
<input type="checkbox"/> 7. 乾癬			

1803-0107-001-06

<診断のカテゴリー>

Definite : Aの1~3のすべてを満たすもの	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当
----------------------------	--------------------------------	---------------------------------

症状の概要、経過、特記すべき事項など \*250文字以内かつ7行以内

--

■ 発症と経過

経過			
全身型若年性特発性関節炎/成人スチル病の家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明

■ 治療その他

薬物療法 (使用経験のある薬剤)					
NSAID	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
ステロイド	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
コルヒチン	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
スルファサラジン	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
メトトレキサート	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
シクロホスファミド	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
アザチオプリン	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止

1803-0107-001-07



	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
シクロスポリン	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
タクロリムス	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
サリドマイド	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
カナキヌマブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
インフリキシマブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
エタネルセプト	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
アダリムマブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
トシリズマブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
アバタセプト	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
トファシチニブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化
バリシチニブ	投与状況	<input type="checkbox"/> 1. 発作時	<input type="checkbox"/> 2. 非発作時	<input type="checkbox"/> 3. 継続	<input type="checkbox"/> 4. 中止
	効果	<input type="checkbox"/> 1. 著効	<input type="checkbox"/> 2. 有効	<input type="checkbox"/> 3. 無効	<input type="checkbox"/> 4. 悪化

■ 重症度分類に関する事項

<input type="checkbox"/>	1. ステロイドの減量・中止が困難で、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が必要
<input type="checkbox"/>	2. マクロファージ活性化症候群を繰り返す
<input type="checkbox"/>	3. 難治性・進行性の関節炎を合併する
<input type="checkbox"/>	4. いずれにも該当しない

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	<input type="checkbox"/> 1. あり			
開始時期	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月			
離脱の見込み	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし			
種類	<input type="checkbox"/> 1. 気管切開孔を介した人工呼吸器 <input type="checkbox"/> 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	<input type="checkbox"/> 1. 間欠的施行 <input type="checkbox"/> 2. 夜間に継続的に施行 <input type="checkbox"/> 3. 一日中施行 <input type="checkbox"/> 4. 現在は未施行			
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助
	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	整容	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	
	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	
	歩行	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 不能
	着替え	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助
	排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助	<input type="checkbox"/> 全介助

1803-0107-001-09

医療機関名												
指定医番号	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
医療機関所在地												
電話番号	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	*ハイフンを除き、左詰めで記入
医師の氏名												印 ※自筆または押印のこと
記載年月日	西暦	□	□	□	□	年	□	□	月	□	□	日

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、  
「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成26年11月12日健発1112第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。